

יולי 2015

Spiriva® ספיריבה®

Tiotropium 18 mcg

אבקה לשאיפה בכמוסות קשיחות

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה, חברת בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם על מספר עדכונים בעלון לרופא ולצרכן של התכשיר בנידון.

ההתוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Tiotropium is a bronchodilator for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

השינויים מתוארים מטה, כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו טקסט המחוק בכחול נגרע ממנו.

העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות. כמו כן, ניתן לקבלם מודפס על-ידי פנייה לבעל הרישום:
בורינגר אינגלהיים ישראל בע"מ, רח' מדינת היהודים 89 הרצליה פיתוח, ובטלפון 09-9730500.

ב ב ר כ ה,

יסמין בן יוסף

רוקחת ממונה

עדכונים בעלון לצרכן:

העלון הועבר לפורמט החדש של משרד הבריאות. בנוסף לכך, עודכנו הסעיפים הבאים:

עדכון בסעיף 2 - לפני השימוש בתרופה:

לפני הטיפול בספיריבה, ספר לרופא אם:

ספר לרופא שלך אם עברת התקף לב במהלך ששת החודשים האחרונים או סבלת מדופק לא יציב או מדופק לא סדיר מסכן חיים או מאי-ספיקת לב חמורה במהלך השנה האחרונה. מידע זה חשוב כדי להחליט האם ספיריבה היא התרופה המתאימה לך.

...

בעת השימוש בספיריבה, יש לשים לב שלא תיכנס אבקה לעיניים, מאחר והדבר עלול לגרום להיווצרות משקע בעיניים או להחמרה במחלת גלאוקומה **צרת-זווית** בעיניים.

במידה ונכנסה אבקה לעיניך והינך חש **באי-נוחות**, בטשטוש ראייה או כאב עיניים, או אם הינך רואה הילות סביב לאור או לתמונות צבעוניות בשילוב עם עיניים אדומות - תופעות אלו עלולות להצביע על התקף חמור של גלאוקומה צרת זווית.

....

לא דווחו תופעות לוואי ייחודיות בזמן נטילת ספיריבה בשילוב עם תכשירים אחרים לטיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD), כגון משאפים להקלה על קוצר נשימה כמו למשל סלבוטמול, מתילקסנטינים (כגון תאופילין) ו/או סטרואידים הניתנים דרך הפה או בשאיפה, כגון פרדניזולון.

הריון והנקה

...

אין להשתמש בתרופה אלא אם כן הומלץ על כך בפירוש על ידי הרופא.

עדכון בסעיף 4 - תופעות לוואי:

תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת

תופעות לוואי חמורות כוללות תגובה אלרגית הגורמת לנפיחות בפנים או בגרון (angioedema) או תגובות אחרות של רגישות יתר (כגון נפילת לחץ-דם פתאומית או סחרחורת) עלולות להתרחש באופן עצמאי או כחלק מתגובה אלרגית חמורה (תגובה אנפילקטית) לאחר נטילת ספיריבה.

בנוסף, במשותף לכל התרופות הניתנות בשאיפה, חלק מהמטופלים עלולים לחוות לחץ בלתי צפוי בחזה מלווה בשיעול, צפצוף או קוצר נשימה מיד לאחר השאיפה (עווית הסימפונות). במקרה זה יש לפנות לרופא מיד.

תופעות לוואי נדירות:

- ...
- קצב לב לא סדיר
- דפיקות לב חזקות
- רגישות יתר, כולל תגובות מיידיות

תופעות לוואי בשכיחות לא ידועה:

-
- תגובה אלרגית חמורה (תגובה אנפילקטית)

עדכונים בעלון לרופא:

הוספת מידע בסעיף Posology 4.2:

4.2 Posology and method of administration

Posology

...

Tiotropium bromide capsules are only for inhalation and not for oral intake.

...

Cystic fibrosis

The safety and efficacy of Spiriva 18 microgram in children and adolescents has not been established. No data are available.

4.4 Special warnings and precautions for use בסעיף מידע

Tiotropium should be used with caution in patients with recent myocardial infarction < 6 months; any unstable or life threatening cardiac arrhythmia or cardiac arrhythmia requiring intervention or a change in drug therapy in the past year;

Boehringer Ingelheim Israel LTD

Medinat Ha-Yehudim St, 89, P.O. Box 4124, Hertzliya –Pituach, Israel 4676672

Phone +9729-9730515 Fax +9729-9730549

hospitalisation of heart failure (NYHA Class III or IV) within the past year. These patients were excluded from the clinical trials and these conditions may be affected by the anticholinergic mechanism of action.

הוספת מידע בסעיף 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Use of LABA or ICS was not found to alter the exposure to tiotropium.

עדכון מידע ב-4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

~~For~~ There is a very limited amount of data from the use of tiotropium bromide, no documented clinical data on exposed pregnancies are available.

~~Studies in animals have shown~~ pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity ~~associated with maternal toxicity~~ at clinically relevant doses (see ~~section~~ 5.3). ~~The potential risk for humans is unknown. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Spiriva should therefore only be used during pregnancy when clearly indicated.~~

הוספת מידע בסעיף 4.8 Undesirable Effects

System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Frequency
...	..
Anaphylactic reaction	Not known

עדכון מידע בסעיף 5.1 Pharmacodynamic properties

Health-related Quality of Life

...

~~While the SGRQ subdomains "activity" and "impact on daily life" were not improved significantly, the improvement on total score resulted from a marked improvement in the SGRQ subdomain disease related "symptoms".~~ The improvements of the subdomains of the SGRQ-score were 8.19 units for "symptoms", 3.91 units for "activity" and 3.61 units for "impact on daily life". The improvements of all of these separate subdomains were statistically significant.

...

Tiotropium active-controlled study

A long-term, large scale randomised, double-blind, active-controlled study with an observation period up to 3 years has been performed to compare the efficacy and safety of Spiriva HandiHaler and Spiriva Respimat (5,694 patients receiving Spiriva HandiHaler; 5,711 patients receiving Spiriva Respimat). The primary endpoints were time to first COPD exacerbation, time to all-cause mortality and in a sub-study (906 patients) trough FEV₁ (pre-dose).

The time to first COPD exacerbation was numerically similar during the study with Spiriva HandiHaler and Spiriva Respimat (hazard ratio (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1.02 with a 95% CI of 0.97 to 1.08). The median number of days to the first COPD exacerbation was 719 days for Spiriva HandiHaler and 756 days for Spiriva Respimat.

The bronchodilator effect of Spiriva HandiHaler was sustained over 120 weeks, and was similar to Spiriva Respimat. The mean difference in trough FEV₁ for Spiriva HandiHaler versus Spiriva Respimat was 0.010 L (95% CI -0.018 to 0.038 L).

In the post-marketing TioSpir study comparing Spiriva Respimat and Spiriva HandiHaler, all-cause mortality including vital status follow up was similar during the study with Spiriva HandiHaler and Spiriva Respimat (hazard ratio (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1.04 with a 95% CI of 0.91 to 1.19).

Paediatric population:

~~No data in paediatric population were established (see section 4.2)~~

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit results of studies with Spiriva in all subsets of the paediatric population in COPD and cystic fibrosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

b) General Characteristics of the Active Substance after Administration of the Medicinal Product

....

Absorption: It is expected from the chemical structure of the compound (quaternary ammonium compound) and from in-vitro experiments that tiotropium bromide is poorly absorbed from the gastrointestinal tract (10-15%). Oral solutions of tiotropium bromide have an absolute bioavailability of 2-3%. Maximum tiotropium bromide plasma concentrations were observed five 5-7 minutes after inhalation-

~~Food is not expected to influence the absorption of this quaternary ammonium compound.~~

Elimination: The terminal elimination half-life of tiotropium bromide is ranges between 5 and 6 days following inhalation 27-45 h in COPD patients. Total clearance was 880 ml/min after an intravenous dose in young healthy volunteers with an interindividual variability of 22%. Intravenously administered tiotropium bromide is mainly excreted unchanged in urine (74%). After dry powder inhalation by COPD patients to steady-state, urinary excretion is 147% (1.3 µg) of the dose unchanged drug over 24 hours, the remainder being mainly non-absorbed drug in gut that is eliminated via the faeces. The renal clearance of tiotropium bromide exceeds the creatinine clearance, indicating secretion into the urine. After chronic once daily inhalation by COPD patients, pharmacokinetic steady state was reached after 2-3 weeks by day 7 with no accumulation thereafter.

c) Characteristics in Patients

Geriatric Patients: As expected for all predominantly renally excreted drugs, advanced-advancing age was associated with a decrease of tiotropium bromide renal clearance (326 365 mL/min in COPD patients < 58-65 years to 163 271 mL/min in COPD patients > 70 65 years) which may be explained by decreased renal function. Tiotropium bromide excretion in urine after inhalation decreased from 14% (young healthy volunteers) to about 7% (COPD patients), however plasma concentrations. This did not change significantly with advancing age within COPD patients if compared to inter- and intraindividual variability (43% result in a corresponding increase in AUC_{0-4h,ss} after dry powder inhalation or C_{max,ss} values).

Renally Impaired Patients: In common with all other drugs that undergo predominantly renal excretion, renal impairment was associated with increased plasma drug concentrations and reduced renal drug clearance after both intravenous infusion and dry powder inhalations. Mild-Following once daily inhaled administrations of tiotropium to steady-state in COPD patients, mild renal impairment (CLCR 50-80 ml/min) which is often seen in elderly patients increased tiotropium bromide plasma concentrations resulted in slightly (39% increase in higher AUC_{0-6,ss,4h} after intravenous infusion) (between 1.8-30% higher) and similar C_{max,ss} values compared to patients with normal renal function (CLCR >80 ml/min).

In COPD patients with moderate to severe renal impairment (CLCR < 50 ml/min), the intravenous administration of tiotropium bromide resulted in doubling of the plasma concentrations total exposure (82% increase in AUC_{0-4h}), higher AUC_{0-4h} and 52% higher C_{max} compared to COPD patients with normal renal function, which was confirmed by plasma concentrations after dry powder inhalation.

...

Japanese COPD Patients: In cross trial comparison, mean peak tiotropium plasma concentrations 10 minutes post-dosing at steady-state were 20% to 70% higher in Japanese compared to Caucasian COPD patients following inhalation of tiotropium but there was no signal for higher mortality or cardiac risk in Japanese patients compared to Caucasian patients. Insufficient pharmacokinetic data is available for other ethnicities or races.